

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI  
(c) 2006 The Thomson Corporation. All rts. reserv.

0003683814

WPI ACC NO: 1986-126794/198620

XRAM Acc No: C1986-054116

**Benzimidazole deriv. - for use as gastric secretion inhibitor**

Patent Assignee: FARMHISPANIA (FARM-N)

**Patent Family** (1 patents, 1 countries)

Patent                      Application

Number      Kind   Date   Number      Kind   Date   Update

ES 198602765    A   19860316   ES 1985539793    A   19850123   198620   B

Priority Applications (no., kind, date): ES 1985539793 A 19850123

**Alerting Abstract ES A**

2-(2-(3,5-Dimethyl 4-methoxy)pyrrelylmethyl sulphonyl) 5-methoxy benzimidazole of formula (I) is made by oxidising the thio cpd. of formula (II) with iodoxy-benzene of formula (III) in lower aliphatic acid at 0-100 deg.C in presence of catalyst, using stoichiometric amt. of (III).

The acid is pref. acetic acid and the catalyst trichloroacetic anhydride. The iodoxy-benzene is regenerated after reaction by oxidn. with NaCl and recycled.

**Title Terms /Index Terms/Additional Words:** BENZIMIDAZOLE; DERIVATIVE; GASTRIC; SECRETION; INHIBIT

**Class Codes**

(Additional/Secondary): A61K-031/41, C07D-213/68, C07D-235/28, C07D-401/12

File Segment: CPI

DWPI Class: B02

Manual Codes (CPI/A-M): B06-D05; B12-J02; N05-E

**Original Publication Data by Authority**

**Spain**

Publication No. ES 198602765 A (Update 198620 B)

Publication Date: 19860316

Assignee: FARMHISPANIA (FARM-N)

Language: ES

Application: ES 1985539793 A 19850123 (Local application)

Original IPC: A61K-31/41 C07D-213/68 C07D-235/28 C07D-401/12

Current IPC: A61K-31/41 C07D-213/68 C07D-235/28 C07D-401/12

?

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

16-65  
10 ES

11  
21

NUMERO

539.793

10 A 1

23

FECHA DE PRESENTACION

23 Enero 1985

8602765

PATENTE DE INVENCION

40 PRIORIDADES:

31 NUMERO

32 FECHA

33 PAIS

47 FECHA DE PUBLICIDAD

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL

49 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA

Int Cl. 4

CO 7 04011 12, CO 7 023 5/28,  
AGIK 31/415, 31/44

CO 7 023 163 //

54 TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2-(2-(3,5-DIMETIL-4-METOXI)  
PIRIDILMETILSOLFONIL)-5-METOXIBENCIMIDAZOL.

71 SOLICITANTE (S)

FARMHISPANIA, S.A. y BIOIBERICA, S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Crtra.Nacional II, Km.688-Pol.Industrial - PALAFOLLS (Barcelona)

72 INVENTOR (ES)

D. ISIDRO LIÑAN CASTELLET y D<sup>a</sup> MONICA OLIVER MIR, ambos de nacio-  
nalidad española, los cuales han cedido sus derechos a las Enti-  
dades solicitantes.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

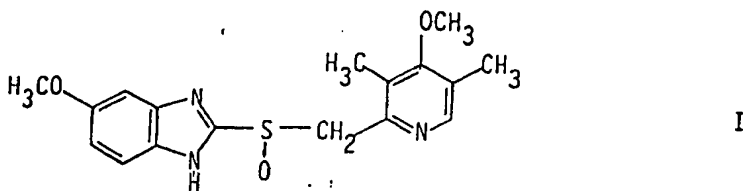
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1 El Estatuto vigente sobre Propiedad Industrial, de  
26 de Julio de 1929, en su texto refundido publicado el 30  
de Abril de 1930, establece los caracteres de patentabili-  
dad de las invenciones de tipo industrial que tienen por  
5 objeto obtener ventajas sobre lo ya conocido, admitiendo  
por consiguiente como patentables, las nuevas máquinas, a-  
paratos, instrumentos, procesos de fabricación, etc. La am-  
plitud de conceptos previstos como patentables, ha llevado  
al legislador a aclarar (Artº. 46) que la enumeración con-  
10 tenida en dicho cuerpo legal es puramente enunciativa y no  
limitativa, haciéndola extensiva incluso a los descubrimien-  
tos de tipo científico (Artº. 47).

El Decreto de 26 de Diciembre de 1947, recogiendo  
la Orden de 18 de Noviembre de 1935, confirma el criterio  
15 legal de que también serán patentables los instrumentos, ob-  
jetos, o partes de los mismos, que aporten a la función a  
que son destinados, un beneficio o efecto nuevo, y en defi-  
nitiva que constituyan una mejora sustancial sobre lo ante-  
riormente conocido.

20 Pues bien, a tenor de lo expuesto, y en base al ar-  
ticulado que recoge los conceptos expresados, debe conside-  
rarse, que la invención a que se refiere la presente memo-  
ria, constituye una novedad industrial, con características  
y ventajas que la hacen merecedora del privilegio de explo-  
25 tación exclusiva que por ella se solicita, premiando así  
los méritos de quien aporta a la industria del país una me-  
jora efectiva y precisamente comprendida entre las enuncia-  
das por la Ley como patentables. (Arts. 46 y 47 en relación  
con el 171, en su nueva redacción afectada por la Orden de  
30 18 de Noviembre de 1.935).

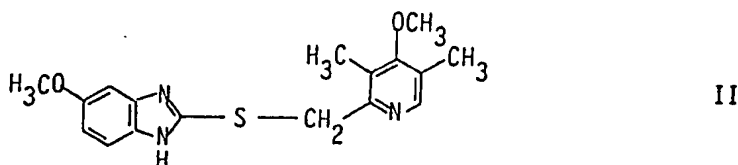
La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención del 2-(2-(3,5-dimetil-4-metoxi)piridilmetil sulfonil)-5-metoxibencimidazol, de la fórmula I



El compuesto I es conocido en la literatura farmacológica en virtud de sus buenas características de inhibidor de la secreción gástrica y es llamado también Omeprazol.

Ya ha sido descrito un procedimiento para la preparación del compuesto I.

Tal procedimiento, según la solicitud de patente europea 5129 prevé, como fase esencial de la síntesis, la oxidación del sulfuro correspondiente, de la fórmula II



mediante los oxidantes habituales para oxidar el grupo sulfuro o sulfóxido, es decir, peróxido alifático, o bien periodados de metales alcalinos.

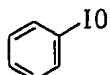
El inconveniente del proceso citado se centra en el hecho de que junto al producto deseado, se forman una cantidad considerable del correspondiente sulfuro y tal subproducto no es fácil de eliminar a causa de su semejanza química-física con el sulfóxido.

El nuevo método ofrecido por la presente invención

1 permite superar los inconvenientes del proceso conocido.

Según la invención, se prepara el producto I oxidando el sulfuro II con yodosobenceno, de la fórmula III

5



III

10

La reacción es efectuada a temperatura comprendida entre 0° y 100° C, en solución de ácido acético y usando una cantidad estequiométrica de yodosobenceno III respecto al sulfuro da la oxidación II.

Se trabaja oportunamente en presencia de un catalizador constituido por un anhídrido de un ácido fuerte.

15

Los mejores resultados han sido obtenidos empleando el anhídrido del ácido tricloroacetato.

La reacción efectuada según lo descrito, presenta las siguientes ventajas:

20

a.- Se obtiene el producto deseado completamente libre de impurezas.

b.- Bajo el punto de vista de la seguridad no supone ningún peligro, contrariamente a lo que ocurre con algunos oxidantes conocidos, como los peroxiácidos, notablemente propensos a producir una decomposición explosiva.

25

c.- La reacción es particularmente favorable bajo punto de vista económico, ya que el yodosobenceno se reduce a yodobenceno IV

30



IV

1 que puede ser facilmente reoxidado a yodosobenceno III por  
acción de un hipoclorito alcalino, por ejemplo hipoclorito  
de sódio, esencialmente, la oxidación es por lo tanto efec-  
5 tuada a expensas del hipoclorito de sódio y el bajísimo -  
costo industrial de tal reactivo, lo hace particularmente  
adecuado bajo el punto de vista económico.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención, sin  
que determinen una limitación práctica de realización.

Ejemplo 1.-

10 32,94 gr (0,1 mol) de intermedio II son disueltos  
en 500 ml de ácido acético glacial y la solución agitada a  
temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente es desti-  
lado a 20 mm Hg de presión.

15 El residuo es tratado con éter de petróleo (60-90)  
y filtrado en Buchner. El filtrado se destila para la re-  
cuperación del yodobenceno y el sólido, constituido por  
un producto bruto (rendimiento de 94%) es cristalizado en a-  
cetonitrilo proporcionando un producto blanco cristalino  
con p.f. 156° C.

20 Ejemplo 2.-

Se trabaja según lo descrito en el ejemplo 1, sus-  
tituyendo el ácido acético con diclorometano y catalizando  
la reacción con anhídrido del ácido tricloroacético (0,1 g)

25 La reacción en este caso, se completa a temperatu-  
ra ambiente durante 1 hora.

Despues de la elaboración de la mezcla, se obtiene  
el derivado I con rendimiento del 82%.

---

---

1 Hecha la descripción a que se refiere la memoria  
que antecede, es preciso insistir en que los detalles de  
realización de la idea expuesta, pueden variar, es decir,  
que pueden sufrir pequeñas alteraciones, basadas siempre  
5 en los principios fundamentales de la idea, que son en esen-  
cia los que quedan reflejados en los párrafos de la descrip-  
ción hecha. En efecto, el Artículo 48 del Estatuto vigente  
sobre Propiedad Industrial, establece como no patentables,  
en su apartado tercero, "los cambios de forma, dimensiones,  
10 proporciones y materias de un objeto ya patentado" fijando  
así el criterio del legislador en el sentido de que paten-  
tada una idea que pueda dar lugar a una realidad práctica  
e industrializable, nadie podrá apoyarse en ella para, a  
pretexto de haber introducido ligeras modificaciones, pre-  
15 sentarla como nueva y propia.

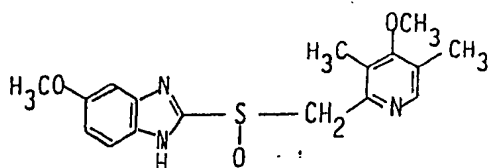
Este principio, en cuanto al alcance de la protec-  
ción del objeto patentado se refiere, se halla confirmado  
por numerosas Sentencias del Tribunal Supremo, y entre -  
ellas, como más terminantes, en las de fechas 16 de octubre  
20 de 1954, 23 de enero de 1959, 20 de marzo de 1964 y otras.

Establecido el concepto expresado, en cuanto a la  
amplitud que debe darse a la protección solicitada, se re-  
dacta a continuación la Nota de Reivindicaciones, de acuer-  
do con lo que se establece en el último párrafo del apar-  
25 tado tercero del Artículo 100 de la Ley, sintetizando así  
las novedades que se desean reivindicar:

#### NOTA DE REIVINDICACIONES

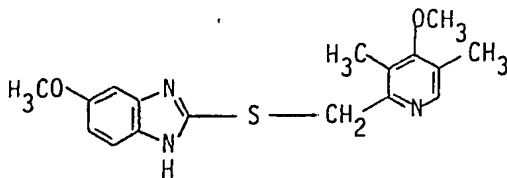
En resumen, el privilegio de explotación exclusi-  
va que se solicita, recaerá sobre las reivindicaciones si-  
30 guientes:

1 1ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2-(2-  
5 (3,5-DIMETIL-4-METOXI) PIRIDILMETILSOLFONIL)-5-METOXIBENZI  
MIDAZOL", de fórmula I



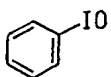
I

10 caracterizado esencialmente porque consiste en oxidar el  
2-(2-(3,5-dimetil-4-metoxi)piridilmetiltio)-5-metoxibenzi  
midazol de fórmula II



II

con iodoxibenceno de fórmula III



III

efectuándose la reacción en un ácido orgánico alifático  
inferior a temperatura comprendida entre 0° y 100° C, en  
cantidad estequiométrica de oxidante y en presencia de un  
25 catalizador, siendo el ácido orgánico alifático inferior  
ácido acético y siendo el catalizador anhídrido del ácido  
tricloroacético, recuperándose al término de la reacción  
el iodobenceno por reoxidación con hipoclorito de sódio y  
30 reciclado en el proceso.

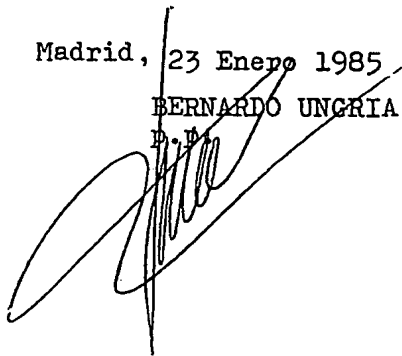


1                    2ª.- Se reivindica por último como objeto sobre  
el que ha de recaer la Patente de Invención que se solici-  
ta: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2-(2-(3,5-DIMETIL-  
5                    -4-METOXI) PIRIDILMETILSOLFONIL)-5-METOXIBENCIMADAZOL".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en  
la presente memoria descriptiva que consta de ocho pági-  
nas mecanografiadas.

Madrid, 23 Enero 1985

BERNARDO UNGRIA

A large, stylized handwritten signature in black ink, written over the typed name 'BERNARDO UNGRIA'.

10

15

20

25

30